

## PIPERAZİN TÜREVLERİNİN KÖTÜYE KULLANIMI

Prof. Dr. Pınar Y. ÇELİK<sup>1</sup>, Doç. Dr. Faruk AŞICIOĞLU<sup>2</sup>, Prof. Dr. Ahmet BELCE<sup>2</sup>

<sup>1</sup> İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup> Adli Tıp Kurumu Başkanlığı, İstanbul

### Özet

Son yıllarda, piperazinden türetilen bazı maddelerin kötüye kullanıldığı, kötüye kullanımlarının tüm dünyada yaygınlaştığı, bazı olgularda bu maddelerle ilişkili ciddi toksisite ve hatta ölümler olduğu bildirilmektedir. Sunulan çalışma, bu piperazin türevlerinin ülkemizdeki kötüye kullanımını araştırmak üzere planlanmıştır. Bu amaçla, son bir yıllık dönemde Adli Tıp Kurumu 5. İhtisas Kurulu'na gönderilen piperazin türevleri ile ilgili dosyalar incelenerek, olay yeri, yakalanan piperazin türevi, varsa beraberinde yakalanan maddeler birlikte değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler, bu piperazin türevlerinin kötüye kullanımının ülkemizde de yaygınlaştığını göstermektedir. Kötüye kullanılan piperazin türevlerinin genel özellikleri ve toksisiteleri ile bu konuda alınabilecek yasal önlemler makale içinde tartışılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kötüye kullanılan tasarım ilaçları, piperazin türevleri, yasal düzenlemeler

## THE ABUSE OF PIPERAZINE DERIVATIVES

### Summary

Recently, it has been reported that some piperazine derivatives are abused which is common all-around the world, causing serious toxicity and even death in some cases. Present study has been designed to investigate the abuse of these piperazine derivatives in our country. With this purpose, the files related with piperazine derivatives sent to the 5<sup>th</sup> Specialty Board of The Council of Forensic Medicine in the last one year period have been evaluated regarding event place, captured piperazine derivative and other captured substances. Obtained data showed that abuse of these piperazine derivatives increased in our country, as well. Common features and toxicity of piperazine derivatives abused and legal regulations related with this subject are discussed in this paper.

**Keywords:** Designer drugs of abuse, piperazine derivatives, legal regulations

### Giriş ve Amaç

Yasa dışı madde kullanımı, pek çok ülkede sağlık bakım giderlerini ve suç oranlarını artırarak önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu maddelere tedavi amaçlı kullanılan ya da tıbbi kullanımı olmayan ancak yasadışı maddelere benzer etkileri olan sözde yasal maddelerin kötüye kullanımı da eklendiğinde sorunun büyüklüğü artmaktadır.

Son yıllarda, çeşitli ülkelerde tıbbi kullanımı olmayan ve etkileri yasadışı maddelere benzeyen yeni bir madde grubunun kötüye kullanımının yaygınlaştığı bildirilmektedir. Bu yeni grup, piperazinden türetilen bazı maddeleri içermektedir. Piperazin, antiparaziter bir ilaç olarak tanınmakla birlikte, piperazin grubunu içeren çeşitli moleküllerin psikoaktif etkilerinin bilinmesi yeni değildir. Bu etkileri nedeni ile piperazinden türetilen bazı moleküller depresyon ve psikoz tedavisinde kullanılmaktadır (1,2). Piperazin türevleri, psikiyatrik hastalıklar dışındaki klinik tablolar için de ilaç olarak geliştirilmiştir (Tablo 1). Bunlar arasında, allerji, vertigo, bulantı-kusma, ağrı, lösemi, demans, angina pectoris ve erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar sayılabilir (3-9). Piperazinden türetilen yeni moleküller, günümüzde de yeni ilaç geliştirme çalışmalarında denenmektedir (10). Öte yandan, çeşitli

piperazin türevleri dünyada yaygın kullanılan endüstriyel maddelerdir (11). Söz konusu maddeler, plastik, reçine, pestisid, fren sıvısı vb. gibi endüstriyel maddelerin üretiminde kullanılırlar.

**Tablo 1.** Tıbbi endikasyonla kullanılan piperazin türevleri (3-9).

| İlaç adı                                                                                      | Farmakolojik sınıf / Tıbbi endikasyon                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Piperazin sitrat                                                                              | Antiparaziter                                         |
| Trazodon, Nefazodon, Befuralin, Trelibet, Piberalin, Enziprazol, Etoperidon,                  | Antidepresan (depresyon, ağrı)                        |
| Flufenazin, Perfenazin, Asetofenazin, Proklorfenazin, Trifluoperazin, Karfenazin, Milipertin, | Antipsikotik                                          |
| Buklizin, Setrizin, Sinnarizin, Siklizin, Flunarizin, Hidroksizin, Meklizin, Niaprazin        | Antihistaminik (allerji, bulantı-kusma, vertigo, vb.) |
| Sildenafil, Vardenafil                                                                        | Erektile disfonksiyon                                 |
| Imatinib                                                                                      | Lösemi                                                |
| Antrafenin                                                                                    | Analjezik                                             |
| Fipeksid                                                                                      | Nootropik                                             |
| Trimetazidin, Ranolazin                                                                       | Antianginal                                           |
| Urapidil                                                                                      | Antihipertansif                                       |

Piperazin türevleri arasında santral sinir sistemini uyararak amfetamin benzeri etki oluşturanlar bulunmaktadır. Bunlar tedavide kullanılan moleküller değildir ve son yıllarda yaygın bir şekilde kötüye kullanıldıkları bildirilmektedir (12). Tıbbi amaçlar için kullanılmayan bu tür maddelere “tasarım ilaçları” denilmektedir. Tasarım ilaçları, genel olarak, gizli üretilen ve yasaklanmış ilaçlar listesinde yer almayan sokak ilaçlarını içerir. Bu tür maddeler, halüsinojen ya da narkotik etkili, yasaklanmış bir maddenin veya tıbbi endikasyonu olan bir ilacın moleküler yapısının değiştirilmesi ile elde edilir. Tıbbi kullanımlarının olmaması nedeni ile de uzun yıllar süren güvenlik testlerinden geçemediklerinden toksisiteyi tanımlanmamıştır. Maddelerin kendilerinin toksik etkileri yanında illegal üretim koşulları da insanda olumsuz etkilere yol açabilmektedir.

Bazıları ölümcül olan zehirlenmelerden, yeni tasarım ilaçlarından olan piperazin türevlerinin tüketimi sorumlu bulunmuştur (11,13-15). Bu maddelerin yasaklanmamış olması ve rutin sistematik toksikolojik inceleme testlerinde yer almaması, kötüye kullanımlarının yaygınlaşmasına neden olmaktadır.

Bu çalışma, çeşitli piperazin türevi maddelerin tek başına ya da yasal olmayan maddelerle birlikte giderek artan sayıda yakalanması üzerine planlanmış ve böylece bir durum tespiti ile alınabilecek önlemlerin tartışılması amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Adli Tıp Kurumu'nun, uyarıcı-uyuşturucu maddelerle ilgili mütalaa vermekle görevli olan Beşinci İhtisas Kurulu'na 2006 yılının mayıs ayı ile 2007 yılının ağustos ayları arasında gönderilen, Emniyet Müdürlüğü ve Jandarma Genel Komutanlığı bünyesinde bulunan narkotik şube ekipleri tarafından yapılan baskınlarda ülke çapında ele geçen maddeleri içeren 32 adet dosyadan, gaz kromatografisi-kütle spektrofotometresi (GC-MS) yöntemiyle yapılan kimyasal analiz sonucunda piperazin türevi saptandığı belirtilenler çalışmaya alınmıştır.

### Bulgular

Kimyasal analiz raporlarında, piperazin türevi bir madde saptandığı belirtilen 32 adet dosya incelenmiştir. Bu dosyalardan 1 tanesinde benzil piperazin, 18 tanesinde 1,4-klorofenil piperazin, 2 tanesinde metaklorofenil piperazin (mCPP) saptandığı, 13 tanesinde ise hangisi olduğu belirtilmeden bir piperazin türevi saptandığı rapor edilmiştir (Tablo 2).

Piperazin türevi maddenin tablet haline getirilmiş olanların, 21 tanesi sadece piperazin türevini içerirken, 11 tanesi 3,4-metilen-dioksietilamfetamin (MDEA), metilen-dioksiamfetamin (MDA), metilen-dioksimetamfetamin (MDMA), teofilin, parasetamol, metoklopramid, efedrin gibi maddelerin biri ya da ikisini birlikte içeren tabletlerden oluşmuştur.

**Tablo 2.** Adli Tıp Kurumu 5. İhtisas Kurulunca son bir yıl içerisinde değerlendirilen piperazin içeren dosyalar.

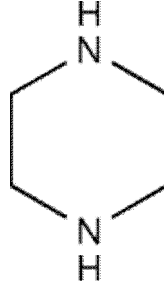
| Olay Yeri | Yakalanan piperazin türevi | Tablet içinde saptanan diğer maddeler (piperazin türevi +) ve miktar | Beraberinde yakalanan diğer maddeler ve miktar                                                         |
|-----------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Malatya   | 1,4- Klorofenil            | + MDA (4 tablet)                                                     | MDMA (965 tablet)                                                                                      |
| Antalya   | 1,4- Klorofenil            | - (14 tablet)                                                        | MDMA (23 tablet)                                                                                       |
| Eskişehir | 1,4- Klorofenil            | - (1 adet)                                                           | MDMA (tablet parçaları) + Esrar (1243 g)                                                               |
| Bursa     | 1,4- Klorofenil            | -                                                                    | MDMA (2 tablet ) + Esrar (0,33 g)                                                                      |
| İstanbul  | 1,4- Klorofenil            | + teofilin + MDMA                                                    | MDMA (38051 tablet) + Amfetamin (7 tablet) + Esrar (124,5 g)                                           |
| İstanbul  | 1,4- Klorofenil            | - (47 tb)                                                            | Esrar (270 g)                                                                                          |
| İstanbul  | Metaklorofenil (MCPP)      | + MDMA + parasetamol (5 tb)                                          | MDMA (5 tablet) + Esrar (1550 g) + Amitriptilin (2 g toz)                                              |
| Adana     | Türev tayini yapılmamış    | - (61 tb)                                                            | MDMA (10 tablet)                                                                                       |
| İstanbul  | 1,4- Klorofenil            | - (170 tb)                                                           | MDMA (3431 tablet) + Esrar (2 g)                                                                       |
| İstanbul  | 1,4- Klorofenil            | + MDMA (38 tb)                                                       | _____                                                                                                  |
| Salihli   | Türev tayini yapılmamış    | Piperazin (9 tb) +MDMA (11 tb)                                       | Klonazepam (18 tablet) + Esrar (85 g)                                                                  |
| İstanbul  | 1,4- Klorofenil            | + metaklopramid (17 tb)                                              | Esrar (145 g)                                                                                          |
| Salihli   | Türev tayini yapılmamış    | - (19 tb)                                                            | MDMA (26 tablet) Klonazepam (2 adet)                                                                   |
| İzmir     | Türev tayini yapılmamış    | - (5954 tb)                                                          | Kokain (61 g) + MDMA (220 adet) + Esrar (2 g)                                                          |
| Gölcük    | 1,4- Klorofenil            | + MDMA + metaklopramid (2 tb)                                        | _____                                                                                                  |
| Didim     | Metaklorofenil (MCPP)      | MCPP + MDMA (9 tb)                                                   | MDMA (5 tablet) + Esrar (0,2 g)                                                                        |
| Sarıgöl   | Türev tayini yapılmamış    | - (39 tb)                                                            | _____                                                                                                  |
| İstanbul  | 1,4- Klorofenil            | - (19581 tb) + MDMA (69389 tb)                                       | _____                                                                                                  |
| Kocaeli   | 1,4- Klorofenil            | - (1 tb)                                                             | _____                                                                                                  |
| Adana     | 1,4- Klorofenil            | - (571 g toz)                                                        | Amfetamin (61 kg) + Fenobarbital (2 kg)                                                                |
| Alanya    | Türev tayini yapılmamış    | - (23 tablet) + MDMA (27 tablet)                                     | Carbaryl (197,893 mg) Parasetamol ve Kafein (39 tablet) MDMA (51 tablet) Carbaryl (7 tablet) 99.099 mg |
| Salihli   | Benzil piperazin           | + MDMA (8 tablet), Efedrin (8 tablet)                                | Propranolol (19 tablet)                                                                                |
| İstanbul  | 1,4- Klorofenil            | - (3951 tablet)                                                      | _____                                                                                                  |
| Elazığ    | Türevi tayini yapılmamış   | Piperazin 446 tablet                                                 | _____                                                                                                  |
| İstanbul  | 1,4- Klorofenil            | - (809 tablet)                                                       | MDMA 208,211 g, 3529 tablet, 3.2 g kenevir bitkisi, 24 g kenevir tohumu                                |
| İstanbul  | 1,4- Klorofenil            | - (23 tablet)                                                        | 15 g kenevir bitkisi, 7 g kenevir bitkisi                                                              |
| Gaziantep | Türev tayini yapılmamış    | - (2 tablet)                                                         | _____                                                                                                  |
| Denizli   | Türev tayini yapılmamış    | (15 tablet) + 658 mg MDMA                                            | 34 tablet MDMA 3.319 g                                                                                 |
| Bursa     | Türev tayini yapılmamış    | + MDEA 0.26 g                                                        | 89.5 g kenevir bitkisi                                                                                 |
| Bursa     | 1,4- Klorofenil            | - (13 tablet)                                                        | _____                                                                                                  |
| Adıyaman  | Türev tayini yapılmamış    | - (140 tablet)                                                       | _____                                                                                                  |
| Kocaeli   | 1,4- Klorofenil            | - (67 tablet)                                                        | MDMA 1.635 g (67 tablet)                                                                               |

Onbeş adet dosyada MDMA, 2 adet dosyada amfetamin, 13 adet dosyada esrar, 1 adet dosyada kokain, 2 adet dosyada klonazepam, 1 adet dosyada kafein, 1 adet dosyada amitriptilin, 1 adet dosyada fenobarbital, 1 adet dosyada propranolol, 1 adet dosyada karbaril maddeleri piperazin türevleri ile birlikte bulunmuştur. Olay yerleri arasında 10 dosya ile İstanbul ilini çeşitli iller izlemiştir (Tablo 2).

### Tartışma ve Sonuç

Dosyaların incelenmesinden elde edilen bulgular, tıbbi kullanımı olmayan çeşitli piperazin türevlerinin kötüye kullanımının ülkemizde de yaygınlaştığına işaret etmektedir. Söz konusu dosyalarda, piperazin türevlerinin çoğu yasal olmayan maddelerle aynı tablet içinde saptanmış ya da birlikte yakalanmıştır. Aynı tablet içinde çoğu uyarıcı maddelerle birlikte bulunması, piperazin türevlerinin uyarıcı etkinin artırılmasına yönelik de pazarlandığını göstermektedir. Olay yeri dağılımının İstanbul ili başta olmak üzere pek çok ili kapsadığı görülmektedir.

Piperazin, karşılıklı iki azot atomu içeren altılı bir halkadan oluşmuş organik bir maddedir (Şekil 1). Suda ve etilen glikolde serbestçe çözünür (16). Piperazin bileşikler, bitkilerden elde edilir ya da sentetik olarak üretilebilir.



Şekil 1. Piperazinin moleküler yapısı (16).

Yeni tasarım ilaçlarından piperazin grubu bileşikler, farmakolojik olarak *benzilpiperazinler* ve *fenilpiperazinler* olarak ikiye ayrılmaktadır (11). Benzilpiperazinlerden olan N-benzilpiperazin ilk kez 1944 yılında antiparaziter bir ilaç olarak sentez edilmiştir (17). Antiparaziter etkinliği yeterli olmadığı ve deney hayvanlarında nöbet oluşumu gibi ters reaksiyonlara yol açtığı için ilaç olarak geliştirilmemiştir. Antidepresan olarak da üretimi olmuş fakat yaygın kabul görmemiştir. Bugün benzilpiperazin (BZP)'in ve bir fenilpiperazin olan triflurometilfenilpiperazin (TFMPP)'in insanda tedavi amaçlı uygulaması yoktur. Bu tür psikoaktif bileşiklerin diğer örnekleri, "1-[3-chlorophenyl]-piperazine (mCPP), 1-[4-methoxyphenyl]-piperazine (pMeOPP), 1-[3,4-methylenedioxybenzyl]-piperazine (MDBP), 1-[2-[bis(4-fluorophenyl)-methoxy]ethyl]-4-(3-phenylpropyl) piperazine dihydrochloride (pFPP)" olarak sayılabilir (18-21).

Tasarım ilacı piperazin türevlerinin insandaki farmakokinetik özellikleri hakkında bilgi azdır. Genel olarak, piperazinler, gastrointestinal sistemden hızla emilmektedir. Oral kullanımları yaygın olup, damar içi uygulamalarının ender olduğu bilinmektedir. Emilen drogun bir kısmı metabolize olmakta ve kalan idrarla atılmaktadır. BZP, zayıf metabolize olmakta ve büyük oranda değişmeden idrarla atılmaktadır. Atılım hızı bireyler arasında geniş değişkenlik göstermekte ve bu da toksisitelerinin değişkenliğini artırmaktadır (11). Piperazinler için, hepatik sitokrom p450 izoenzimlerinden, polimorfizm gösteren CYP2D6 enziminin ana metabolik yolda rol aldığı saptanmıştır (17,22). Genetik polimorfizmin piperazinler için klinik anlamının olup olmadığı henüz bilinmemektedir. BZP'in yıkılmasından sorumlu bir diğer enzim katekol-oksi-metil transferaz (KOMT) enzimidir. Sinerjistik etkiler beklenmekle birlikte reçeteli ilaçlar ya da diğer tasarım ilaçları ile etkileşimi ve metabolitlerinin toksisitesi ya da taşıyıcı proteinlere etkisi hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Piperazin grubu içeren tasarım ilaçlarının farmakodinamik özellikleri de incelenmektedir. Bazılarının serotonin reseptörlerine bağlandığı bilinmektedir. Bu reseptörlere seçici bağlanmasalar da uygun substitüentlerle daha seçici hale getirilebilmektedirler (23). 1-Aril-piperazin bileşikleri, substitüentlerine bağlı olarak serotonin reseptörlerine seçici olup amfetamin benzeri etki göstermektedir. Kısaca enerji vermekte, öfori oluşturmada ve sosyalleşmeyi uyarmaktadırlar. Söz konusu uyarıcı etki güçleri amfetaminden az olduğundan yinelenen dozlarda alınmaktadırlar. Bu moleküller, kolay elde edilmeleri ve sözde yasal olmaları nedeni ile kötüye kullanılan ilaç olarak geliştirilmeye uygundurlar (12). BZP, dopamin ve serotonin salınımını artırmaktadır (24). TFMPP, seçici olmayarak serotonin reseptörlerine agonist bir moleküldür (24) ve 3,4-metilen-dioksümetamfetamin (MDMA, ya da "Ecstasy") gibi serotonin taşıyıcıları aracılı presinaptik serotonin salınımına yol açtığı *in vitro* (25) ve *in vivo* gösterilmiştir (26). BZP/TFMPP ve MDMA, bu şekilde beyinde monoamin salınımını uyardıklarından yüksek dozlarda piperazin türevlerinin ya da piperazin türevleri ve MDMA'nin birlikte kullanımı ciddi toksisiteye neden olabilir (24). BZP, 20-100 mg dozlarda öfori ve uyanıklık oluşturmaktadır. Etkisi 6-8 saat sürebilmektedir.

Piperazin türevlerine karşı fiziksel bağımlılık gelişimi hakkında bir kanıt yoktur. Ancak bu maddelere tolerans gelişebileceği ve psikolojik bağımlılık oluşturabilecekleri düşünülmektedir (27).

BZP'in insanlardaki toksik etkileri hafiften orta dereceye değişmekte olup; bunlar arasında uykusuzluk, endişe hali, bulantı, kusma, çarpıntı, distoni ve idrar retansiyonu bulunmaktadır (13). Bu ters etkiler, ortalama 4.5 tablet/kapsül ile ortaya çıkmakta ve bazıları alımdan 24 saat sonraya kadar sürmektedir. Nörotoksik etkileri arasında konvülsiyon ve bazen status epileptikus tablosuna rastlanmaktadır. Panik atak, ciddi solunumsal ya da metabolik asidoz da bu maddelerin kullanımında görülebilir (13,28). Alınan BZP dozu ile konvülsiyon gelişimi ve diğer ciddi etkiler arasındaki doz-yanıt ilişkisi henüz kurulmamıştır. Piperazin türevlerinin tek başına ya da bazı ilaçlarla birlikte kullanımı sırasında ciddi serotonin sendromu, hepatotoksisite, psikopatolojik tablolar gelişebilir (22,29).

Balmelli ve arkadaşları, baş ağrısı, halsizlik ve uyku hali ile hastaneye yatırılan 23 yaşındaki kadın hastada, BZP içilmesi sonrası alınan MDMA ve bol sıvı öyküsü olduğunu, bradikardi, hipertansiyon, bilinç kaybı, tendon refleksleri kaybı ve reaksiyon vermeyen pupilla saptandığını, hastada hipervolemik hipotonik hiponatremi, beyin ödemi geliştiğini ve hastanın iki kez konvülsiyon geçirdikten 57 saat sonra kaybedildiğini bildirmişlerdir (14). BZP'nin, dehidratasyona yol açabileceği düşünülmektedir. Bu şekilde aşırı re-hidratasyona neden olabileceği için alkolle kullanımı sakıncalı bulunmaktadır.

Yeni Zelanda'da "Rapture" olarak anılan "parti hapi"nin BZP ve TFMPP içerdiği bilinmektedir. Austen ve Monasterio tarafından, bu maddenin 20 yaşında bir erkek tarafından az miktarda esrar ve nitroz oksid ile alınması sonrası akut psikoz tablosunun geliştiği bildirilmiştir (11).

Son olarak, İngiltere'de BZP ile olan bir zehirlenme olgusu ayrıntılı olarak bildirilmiştir (15). Konvülsiyonu olan 18 yaşındaki kadın hasta gibi aynı gece acil servise benzer klinik tablo ile gelen hastalar olduğundan hastadan alınan serum örneği incelenmiş ve 2.5 mg/L BZP saptanmıştır. Analiz sonucu bu kliniğe yol açacak başka bir maddeye rastlanmamıştır.

Rutinde yaygın kullanılan immunesey testler ile piperazin türevleri saptanamamaktadır (12). Yeni piperazin türevlerinin tayini için yüksek güvenilirlikte ve duyarlılıkta kromatografik yöntemler geliştirilmektedir (30). Kapiller elektroferez yöntemi de piperazin türevlerini amfetamin türevlerinden ayıran başka bir yöntem olarak sunulmaktadır (31).

Tasarım ilaçları eski ve yeni olmak üzere geniş bir gruptur. Piperazin türevleri dışındaki gruplar, opiyat türevi olanlar, amfetamin türevleri, triptamin bazlı olanlar, fenilsiklopentilpiperidin (PCP) benzerleri, gamahidroksibütirat benzerleri ve pirrolidinofenon türevleri olarak sayılabilir. Çoğu halen yürürlükte olan yasalar kapsamındadır.

Oysa yürürlükte olan yasalar, piperazin türevlerini kapsamamaktadır. Genellikle rutin testlerde saptanmayan ve sözde yasal olan bu yeni tasarım ilaçları, yaygınlaşarak toplum sağlığını ciddi olarak

tehdit etmektedir. Piperazin türevlerinin, toksik etkileri konusunda ileri araştırmalar öngörülmelidir. Rutin toksikolojik incelemelere alınmalarının yöntemleri araştırılmalıdır. Bu konuda hem sağlık çevreleri hem de toplum bilgilendirilmelidir. BZP maddesinin, gıda maddelerine katılmasına izin verilip verilmediği de araştırılmalıdır. Zira, besin değeri olmayan bu maddenin, Yeni Zelanda'da gıda maddelerine diyet takviyesi olarak katılmasına izin verilmiş olması da tartışmaya açılmıştır (32).

Tıbbi endikasyonlar için geliştirilen ilaçların, klinik öncesi ve klinik çalışmalarla terapötik etkinliği yanında, farmakokinetik ve toksik özelliklerinin uzun yıllar araştırılması zorunlu iken, hiçbir güvenilirlik testi uygulanmayan tasarım ilaçları insanlar tarafından kolaylıkla tüketilmektedir. Bu maddelerin, ilaç etkileşimleri gösterebileceği de unutulmamalıdır.

Öte yandan, çeşitli tıbbi endikasyonlarla ruhsat almış, tedavide kullanılan piperazin türevlerinin ve endüstriyel piperazin türevlerinin kötüye kullanılan bu moleküllerden ayırt edilmesi gerekir. Bu nedenle, biyolojik sıvıların toksikolojik analizinde ya da ele geçen toz, tablet ya da sıvılarda saptanan piperazin türevinin hangisi olduğunun belirtilmesi önemlidir. Tıbbi endikasyonla kullanılan ilaçlar arasında metaboliti, bu tasarım ilaçlarından biri olan moleküller bulunmaktadır (Tablo 3). Bu durumda, söz konusu ilaçların diğer metabolitlerinin ya da ana ilacın kendisinin araştırılması ile esas ilaca ulaşma yolunun bulunması gerekmektedir. Arilpiperazin türevlerinin bazıları için kararlı kan konsantrasyonu durumuna ulaştığında metabolit/ana ilaç oranı saptanmış ve bireysel farklılıkların çok olduğu görülmüştür (33).

**Tablo 3.** 1-aril-piperazin benzeri metaboliti olan bazı 4-substitue 1-aril-piperazin benzeri tedavide kullanılan ilaçlar (12).

| İlaç adı    | Farmakolojik sınıfı | 1-aril-piperazin-benzeri metaboliti |
|-------------|---------------------|-------------------------------------|
| Piberalin   | Antidepresan        | BZP                                 |
| Enziprazol  | Antidepresan        | mCPP                                |
| Etopeidon   | Antidepresan        | mCPP                                |
| Mepiprazol  | Trankilizan         | mCPP                                |
| Nefazodon   | Antidepresan        | mCPP                                |
| Trazodon    | Antidepresan        | mCPP                                |
| Ensiprazion | Anksiyolitik        | oMeOPP                              |
| Milipertin  | Antipsikotik        | oMeOPP                              |
| MJ-7378     | Antipsikotik        | oMeOPP                              |
| Urapidil    | Antihipertansif     | oMeOPP                              |
| Antrafenin  | Analjezik           | TFMPP                               |

BZP'in kötüye kullanımı ilk kez Amerika Birleşik Devletleri'nde 1996 yılında tanımlanmış ve kullanımının dans klüpleri gibi tezgah satışı olan yerlerde hızla yayıldığı rapor edilmiştir. Tıbbi kullanımlarının olmaması ve kötüye kullanım potansiyelinin yüksek olmasına dayanılarak bu maddeler, "toplum güvenliğine tehdit oluşturmamasından sakınmak" üzere Amerika Birleşik Devletleri'nde Kontrol Edilen Maddeler Yasası içine alınmıştır (34). Avustralya ve Danimarka'da da benzer yasal önlemler alınmıştır. Yeni Zelanda'da ise bu konuda araştırmalar başlatılmış ve daha fazla bilgi oluşana kadar BZP'in kontrol edilen fakat yasak olmayan maddeler kapsamına alınmasına karar verilmiştir. Bu arada BZP'in 18 yaşın altındaki kişilere satışı ve yarışmalı sporlarda kullanımı yasaklanmıştır (13). İngiltere'de de BZP ve benzer maddelerin yasak kapsamına alınması tartışılmaktadır. BZP çevresinde yoğunlaşan tartışmalar ile konu çeşitli yönleri ile incelenmektedir (27).

BZP'nin nörolojik etkilerinin tanımlanması ve değerlendirilmesinde gen ve protein ekspresyon arrayleri gibi tüm genomu tarama teknolojileri, davranış üzerine yapılan çalışmaları tamamlayacaktır. Bu şekilde yapılacak ayrıntılı moleküler araştırmalar akut veya kronik olarak BZP'ye maruz kalınmanın neden olduğu nörofizyolojik hasarı ve/veya davranış değişikliklerini açıklamada önemli olacaktır (35).

Adli Tıp Kurumu'nun uyarıcı ve uyuşturucu maddelerle ilgili mütalaa vermekle görevli olan 5. İhtisas Kurulu'na gönderilmiş 32 tane dosyada, Emniyet Müdürlüğü ve Jandarma Genel Komutanlığı

bünyesinde bulunan narkotik şube ekipleri tarafından yapılan baskınlar sırasında ele geçen maddeler içerisinde piperazin türevlerinin yer alması bu maddelerin uyuşturucu ticaretinde kullanıldığını ve kaçakçılığının yapıldığını göstermektedir. Bu nedenle söz konusu madde ve türevlerinin [özellikle, 1-Benzilpiperazin (BZP), triflurometilfenilpiperazin (TFMPP), 1-[3-chlorophenyl]-piperazine (*m*CPP), 1-[4-methoxyphenyl]-piperazine (*p*MeOPP), 1-[3,4-methylenedioxybenzyl]-piperazine (MDBP), 1-[2-[bis(4-fluorophenyl)-methoxy]ethyl]-4-(3-phenylpropyl) piperazine dihydrochloride (pFPP), 1-4 Chlorophenyl piperazin olmak üzere] Sağlık Bakanlığı tarafından oluşturulacak bir komisyon tarafından detaylı olarak irdelenerek ivedilikle 2313 sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkındaki Kanunun 19. maddesi gereğince uyuşturucu kapsamına alınması gerekmektedir. Söz konusu yasanın bu maddesi şimdiye kadar bir çok kez, bilimsel değerlendirme sonucunda zararlı etkileri gösterilen ve toksikomani oluşturacağı saptanan maddelerin yasa kapsamına alınması amacı ile kullanılmıştır. Örneğin, bazı piperazin türevleri gibi uyarıcı etkili amfetamin, metamfetamin ve diğer amfetamin türevi maddeler, yasanın 19. maddesinin işletilmesi sureti ile 18.05.1982 tarih, 82/5190 sayılı Bakanlar Kurulu Kararı ile 05.09.1982 tarih, 17778 sayılı Resmi Gazetede yayınlanarak yasa kapsamına alınmıştır.

Sonuç olarak, tüm dünyada kötüye kullanımı yaygınlaşan ve toksik etkilerinin ciddi olabileceği saptanan piperazin türevi maddelerin tıbbi ve yasal zeminde ilgili kesimlerce değerlendirilmesi gereği açıktır.

#### Teşekkür

Yazarlar, piperazin türevlerinin kötüye kullanımı konusunun gündeme alınması ve incelenmesi sırasındaki değerli katkıları için Sayın 5. Kurul Üyeleri Prof. Dr. Birsan Ülkü, Prof. Dr. Necla Akçakaya, Prof. Dr. Kemal Altaş, Prof. Dr. Salih Cengiz ve Uz. Dr. Şinasi Umut'a teşekkür ederler.

#### Kaynaklar

1. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill, 2006: 461-500.
2. Sweetman SC, editor. Martindale: The Complete Drug Reference. 33<sup>rd</sup> ed. The Pharmaceutical Press, 2002: 271-314.
3. Olson KR, editor. Poisoning & Drug Overdose. 4<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill, 2004: 96-98.
4. Sweetman SC, editor. Martindale: The Complete Drug Reference. 33<sup>rd</sup> ed. The Pharmaceutical Press, 2002: 547.
5. Sweetman SC, editor. Martindale: The Complete Drug Reference. 33<sup>rd</sup> ed. The Pharmaceutical Press, 2002: 649-714.
6. Sweetman SC, editor. Martindale: The Complete Drug Reference. 33<sup>rd</sup> ed. The Pharmaceutical Press, 2002: 987.
7. Sweetman SC, editor. Martindale: The Complete Drug Reference. 33<sup>rd</sup> ed. The Pharmaceutical Press, 2002: 1662.
8. Budevari S, editor. The Merck Index. 11<sup>th</sup> ed. Merck & Co., Inc, 1989: 114.
9. Budevari S, editor. The Merck Index. 11<sup>th</sup> ed. Merck & Co., Inc, 1989: 639.
10. Cecchetti V, Schiaffella F, Tabarrini O, Fravolini A. (1,4-Benzothiazinyloxy)alkylpiperazine derivatives as potential antihypertensive agents. Bioorg Med Chem Lett, 2000; 10(5): 465-8.
11. Austin H, Monasterio E. Acute psychosis following ingestion of 'Rapture'. Australas Psychiatry, 2004; 12(4):406-8.
12. de Boer D, Bosman IJ, Hidvegi E, et al. Piperazine-like compounds: a new group of designer drugs-of-abuse on the European market. Forensic Sci Int, 2001; 121(1-2):47-56.
13. Gee P, Richardson S, Woltersdorf W, Moore G. Toxic effects of BZP-based herbal party pills in humans: a prospective study in Christchurch, New Zealand. N Z Med J, 2005; 118(1227):U1784.
14. Balmelli C, Kupferschmidt H, Rentsch K, Schneemann M. [Fatal brain edema after ingestion of ecstasy and benzylpiperazine]. Dtsch Med Wochenschr, 2001; 126(28-29):809-11.
15. Wood DM, Dargan PI, Button J, Holt DW, Ovaska H, Ramsey J, Jones AL. Collapse, reported seizure and an unexpected pill. Lancet, 2007; 369(9571):1490.
16. Budevari S, editor. The Merck Index. 11<sup>th</sup> ed. Merck & Co., Inc, 1989: 1185.
17. Staack RF, Maurer HH. Metabolism of designer drugs of abuse. Curr Drug Metab, 2005; 6(3):259-74.
18. Cioli V, Corradino C, Piccinelli D, Rocchi MG, Valeri P. A comparative pharmacological study of trazodone, etoperidone and 1-(*m*-chlorophenyl)piperazine. Pharmacol Res Commun, 1984; 16(1):85-100.
19. Benfenati E, Caccia S, Della Vedova F. 1-(*o*-Methoxyphenyl)piperazine is a metabolite of drugs bearing a methoxyphenylpiperazine side-chain. J Pharm Pharmacol, 1987; 39(4):312-3.

20. Staack RF, Maurer HH. New designer drug 1-(3,4-methylenedioxybenzyl) piperazine (MDBP): studies on its metabolism and toxicological detection in rat urine using gas chromatography/mass spectrometry. *J Mass Spectrom*, 2004; 39(3):255-61.
21. Nagase T, Hotta K, Morita S, Sakai K, Yamane M, Omote M, Mizusawa H. [Pharmacological effects of the novel dopamine uptake inhibitor 1-[2-bis(4-fluorophenyl)-methoxy]ethyl]-4-(3-phenylpropyl) piperazine dihydrochloride (I-893) on the central nervous system]. *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 1991; 98(2):121-41.
22. Maurer HH, Kraemer T, Springer D, Staack RF. Chemistry, pharmacology, toxicology, and hepatic metabolism of designer drugs of the amphetamine (ecstasy), piperazine, and pyrrolidinophenone types: a synopsis. *Ther Drug Monit*, 2004; 26(2):127-31.
23. Glennon RA. Central serotonin receptors as targets for drug research. *J Med Chem*, 1987; 30(1):1-12.
24. Baumann MH, Clark RD, Budzynski AG, Partilla JS, Blough BE, Rothman RB. N-substituted piperazines abused by humans mimic the molecular mechanism of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, or 'Ecstasy'). *Neuropsychopharmacology*, 2005; 30(3):550-60.
25. Pettibone DJ and Williams M. Serotonin-releasing effects of substituted piperazines in vitro. *Biochem Pharmacol*, 1984; 33(9):1531-5.
26. Auerbach SB, Rutter JJ, Juliano PJ. Substituted piperazine and indole compounds increase extracellular serotonin in rat diencephalon as determined by in vivo microdialysis. *Neuropharmacology*, 1991; 30(4):307-11.
27. <http://www.nzdf.org.nz/files/File/Drug-Foundation-submission-on-bzp-reclassification-March2007.pdf>
28. McCann UD, Eligulashvili V, Mertl M, Murphy DL, Ricaurte GA. Altered neuroendocrine and behavioral responses to m-chlorophenylpiperazine in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) users. *Psychopharmacology*, 1999; 147(1):56-65.
29. Lecompte Y, Evrard I, Arditti J. Metachlorophenyl piperazine (mCPP): a new designer drug. *Therapy*, 2006; 61(6): 523-30.
30. Tsutsumi H, Katagi M, Miki A, Shima N, Kamata T, Nishikawa M, Nakajima K, Tsuchihashi H. Development of simultaneous gas chromatography-mass spectrometric and liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometric determination method for the new designer drugs, N-benzylpiperazine (BZP), 1-(3-trifluoromethylphenyl)piperazine (TFMPP) and their main metabolites in urine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2005; 819(2):315-22.
31. Bishop SC, McCord BR, Gratz SR, Loeliger JR, Witkowski MR. Simultaneous separation of different types of amphetamine and piperazine designer drugs by capillary electrophoresis with a chiral selector. *J Forensic Sci*, 2005; 50(2):326-35.
32. <http://www.ndp.govt.nz/legalparty/pills/documents/eacd-report-bzp-april2004.pdf>
33. Caccia S. N-dealkylation of arylpiperazine derivatives: disposition and metabolism of the 1-aryl-piperazines formed. *Curr Drug Metab*, 2007; 8(6): 612-22.
34. [http://www.deadiversion.usdoj.gov/fed\\_regs/sched\\_actions/2002](http://www.deadiversion.usdoj.gov/fed_regs/sched_actions/2002).
35. Johnstone AC, Lea RA, Brennan KA, Schenk S, Kennedy MA, Fitzmaurice PS. Benzylpiperazine: a drug of abuse? *J Psychopharmacol*, 2007, s.1-7.

**İletişim Adresi:** Doç. Dr. Faruk AŞICIOĞLU  
Adli Tıp Kurumu, İstanbul